

„Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego

“Long-term assessment of safety and efficacy of biological treatment in juvenile idiopathic arthritis” – the register of Polish patients

Zbigniew Żuber^{1*}, Lidia Rutkowska-Sak^{2*}, Jacek Postępski^{3*}, Witold Tłustochowicz^{4*}, Piotr Wiland^{5*}, Ewa Tuszkiewicz-Misztal^{6*} oraz grupa uczestników rejestru^{**}

¹Oddział Dzieci Starszych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Wieku Rozwojowego Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

³Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴prezes Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

⁵Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

⁶Przewodnicząca Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego

*Rada Naukowa polskiego rejestru

**Grupa uczestników rejestru (wg liczby wprowadzonych do rejestru pacjentów):

Bogna Dobrzyniecka – Wrocław

Violetta Opoka-Winiarska – Lublin

Violetta Osińska – Bydgoszcz

Katarzyna Kobusińska – Bydgoszcz

Piotr Gietka – Warszawa

Dorota Turowska-Heydel – Kraków

Izabela Szczygielska – Warszawa

Beata Kołodziejczyk – Warszawa

Anna Świątek-Baczkowska – Sosnowiec

Agnieszka Gazda – Warszawa

Jadwiga Wezgraj – Koszalin

Karolina Adamczak – Poznań

Paweł Dzieński – Szczecin

Małgorzata Sobczyk – Kraków

Edyta Olesińska – Lublin

Małgorzata Wierzbowska – Warszawa

Bożena Paczkowska – Sopot

Dominika Kaminiarczyk – Poznań

Małgorzata Boćkowska – Sopot

Teresa Kołcun-Penkowska – Olsztyn

Maria Marusak-Banacka – Warszawa

Anna Gruenpeter – Sosnowiec

Słowa kluczowe: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, leki biologiczne, rejestr.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, biological agents, register.

Streszczenie

Pacjenci, u których stosuje się terapie lekami biologicznymi, wymagają szczególnej opieki. W trakcie licznych, systematycznie powtarzanych wizyt monitorujących w dokumentacji pacjentów gromadzona jest ogromna liczba danych na temat pacjenta, jego choroby i terapii. Analiza tych danych może służyć wielokierunkowej ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Fakt ten stał się inspiracją do powstania polskiego naukowego elektronicznego rejestru dzieci leczonych

Summary

Patients undergoing the biological therapy require particularly intensive care. During numerous, systematically repeated monitoring visits, the patients' documentation is enriched with a huge amount of data regarding their disease and treatment. Analysis of these data can help obtain a multi-dimensional evaluation of the effectiveness and safety profile of the therapy. This became an inspiration for the Polish scientific electronic register of children treated with biological

Adres do korespondencji:

dr n. med. Jacek Postępski, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Dziecięcy Szpital Kliniczny, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, tel. +48 81 718 54 77, e-mail: jacek.postepski@disk.lublin.pl

Praca wpłynęła: 18.10.2010 r.

lekami biologicznymi: „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”. Rejestr rozpoczął działanie w kwietniu 2009 r. Po roku funkcjonowania w rejestrze znalazły się dane dotyczące 218 pacjentów chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), u których stosowano terapie biologiczne: etanercept zastosowano u 210 pacjentów, a adalimumab u 8 pacjentów. Główne cele prowadzenia rejestru to: 1) długoterminowa ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia przez prowadzenie rejestracji i analizy zdarzeń niepożądanych, 2) długoterminowa ocena skuteczności leczenia na podstawie oceny aktywności choroby oraz jakości życia pacjentów. W rejestrze zawarte są dane z wywiadu pacjenta, dotyczące początku i przebiegu MIZS, poprzedniego leczenia, oceny jego skuteczności i tolerancji, aktywności choroby, występowania chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie oraz ocena jakości życia przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Na podstawie danych zebranych w czasie wizyt kontrolnych lekarz uzupełnia elektroniczny kwestionariusz, składający się z 35 pytań dotyczących rozwoju somatycznego oraz prowadzonego leczenia. Oceniana jest aktywność choroby (wg Gianinniego) i wyliczany wskaźnik poprawy ACR Ped. Dodatkowo skuteczność leczenia oceniają lekarz, pacjent i jego rodzice, pod uwagę bierze się absencje w szkole i liczbę hospitalizacji. Bezpieczeństwo jest określane przez odnotowywanie zdarzeń niepożądanych. W pracy przedstawiono główne założenia rejestru, jego strukturę, kierunki analizy zebranych danych oraz listę uczestniczących w nim ośrodków (tab. I i II).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest jedną z najczęściej występujących chorób zapalnych u dzieci i jest najczęstszą nabytą przyczyną niepełnosprawności. Prognoza u większości dzieci jest dobra, ale 5–10% pacjentów nie reaguje na konwencjonalne leczenie [1, 2]. Do wystąpienia choroby niezbędna jest predyspozycja genetyczna i dodatkowo czynnik zewnętrzny, którym może być każda infekcja wirusowa, bakteryjna, uraz i wiele innych. Jest to choroba o podłożu autoimmunizacyjnym. Zasadniczy mechanizm jej powstawania polega na przetłumieniu tolerancji immunologicznej. W proces zapalny w przebiegu MIZS zaangażowanych jest wiele komórek zapalenia, zarówno obecnych w stawie, jak i napływających oraz naciekających zapalnie zmienioną błonę maziową. Dochodzi do uaktywnienia i zaburzenia procesów prezentacji antygenów, wzajemnych różnorodnych oddziaływań pomiędzy komórkami zapalenia poprzez działanie cząsteczek adhezyjnych, wydzielanie chemokin oraz sekrecję cytokin.

U dzieci chorych na MIZS jedną z głównych cytokin prozapalnych jest czynnik martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor α* – TNF- α). Podjęto próby leczenia lekami blokującymi tę cytokinę, licząc na przerwanie w ten sposób łańcucha czynników biorących udział w reakcji zapalnej. Leki blokujące TNF mają zastosowanie u pacjentów, u których klasyczne leczenie modyfi-

therapies: “Long-term assessment of safety and efficacy of biological treatment in juvenile idiopathic arthritis” – the register of Polish patients. The registry started operating in April 2009. A year later it contained data of 218 patients suffering from juvenile idiopathic arthritis treated with biological agents: etanercept was used in 210 patients and adalimumab in 8 patients. The main aims of the registry are: 1) long-term assessment of the safety profile of the applied treatment by recording and analyzing the adverse events; 2) long-term assessment of the effectiveness profile of the given treatment on the basis of the activity of the disease and patient’s quality of life. The registry contains data coming from the patients’ medical history concerning the beginning and the course of JIA, previous treatment with the assessment of its effectiveness and tolerance, the activity of the disease, the occurrence of autoimmunization diseases in the family and the analysis of the quality of life before starting biological therapy. On the basis of the data collected during regular appointments, the doctor fills in an electronic questionnaire of 35 questions concerning the somatic development and present course of treatment. The activity of the disease profile is being evaluated (according to Gianinni), the improvement profile ACR Ped is being calculated. In addition, the effectiveness profile of the treatment is being assessed by the doctor, the patient and his or her parents. Also, absences from school and the number of hospitalizations are taken into account. The safety profile is being established by noting down the adverse events.

This paper presents the main assumptions of the registry, its structure and trends in the analysis of the data and a list of study centres participating in the register (Table I and II).

kujące przebieg choroby (LMPCh), terapia lekami immunosupresyjnymi i glikokortykosteroidami nie przynoszą oczekiwanego efektu. Stosowane są one również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja metotreksatu lub glikokortykosteroidów, powikłania wynikające ze stosowania cytostatyków).

W 1999 r. etanercept (ETA), jako pierwszy spośród preparatów anty-TNF, został dopuszczony do leczenia pacjentów z MIZS. Z racji rejestracji tego leku u chorych po ukończeniu 4. roku życia, znalazł on najszerze zastosowanie u dzieci. W 2008 r. na polskim rynku dopuszczono do użycia adalimumab. Lek można stosować u dzieci po ukończeniu 12. roku życia.

Preparaty biologiczne anty-TNF u pacjentów w wieku rozwojowym mają rejestrację jedynie dla postaci choroby o początku wielostawowym. Pierwsze badanie z randomizacją nad ich skutecznością u pacjentów z MIZS o początku wielostawowym przeprowadził Lovell i opublikował w 2000 r. [3–5]. Dobre rezultaty terapeutyczne skłoniły towarzystwa reumatologiczne, Europejską Agencję ds. Leków (*European Medicines Agency* – EMEA) oraz amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) do zwrócenia się o prowadzenie długoterminowego nadzoru nad stosowaniem leków biologicznych. W odpowiedzi na to w 2001 r.

w Niemczech założono krajowy rejestr w celu monitorowania terapii dzieci, u których stosowano ETA. Zasadniczymi celami rejestru były długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności terapii oraz ocena stopnia opłacalności poprzez analizę kosztów bezpośrednich i pośrednich, a także ocenę jakości życia pacjentów [6, 7].

Od wielu lat nie wprowadzono żadnego wysoce skutecznego leku do leczenia postaci MIZS o początku systemowym i nielicznostawowym. W tej sytuacji po stwierdzeniu nieskuteczności terapii prowadzonej lekami tradycyjnymi u tych pacjentów zaczęto stosować preparaty anty-TNF pozarejestryjnie, początkowo w pojedynczych przypadkach, a następnie coraz powszechniej [8–10].

Wprowadzając nowy lek o zupełnie innym sposobie działania niż leki dotychczasowe, powinno się bezwzględnie prowadzić bardzo dokładne obserwacje leczonych pacjentów z uwagi na ich bezpieczeństwo oraz – pośrednio – prawną ochronę lekarzy prowadzących terapię. Jest to także jedyny sposób na wypracowanie nowych rekomendacji leczenia MIZS. Jedynie prowadząc obserwacje licznej grupy pacjentów, można zarejestrować pozytywne efekty leczenia, ustalić szczegółowe wskazania do wdrożenia leczenia biologicznego i zauważyć ewentualne niepożądane działania leku. Wysoki koszt terapii biologicznych wymusza również precyzyjną analizę naukową i wypracowanie dokładnych wykładników, u których pacjentów terapia ma największą szansę powodzenia.

Od 2003 r. w Polsce prowadzone jest leczenie ETA. Niezbyt liczne terapie były początkowo bardzo rozproszone w kraju – w poszczególnych ośrodkach reumatologii dziecięcej leczono jedynie pojedynczych pacjentów. Reakcje niepożądane po tym leku występują sporadycznie, a zatem w niektórych ośrodkach prowadzących leczenie nie obserwowano ich wcale, w innych mogły być potraktowane jako koincydencja niezwiązana z leczeniem. Dopiero spojrzenie na całą grupę pacjentów pozwoli na prawidłową ocenę.

Ocena rezultatów leczenia jest znacznie bardziej obiektywna wówczas, gdy jest wykonana na dużej liczbie pacjentów. Im więcej ośrodków prowadzących leczenie bierze w niej udział, tym wyniki są bardziej wiarygodne. Dlatego też w 2005 r. podjęto pierwszą próbę podsumowania dotychczas prowadzonych w Polsce terapii ETA – dane pochodzące z kilku ośrodków zaprezentowano w czasie VII Lubelskich Dni Reumatologicznych. Rozwinięciem tej myśli było powołanie do życia, z inicjatywy ośrodka krakowskiego (Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika; Oddział Dzieci Starszych z Pododdziałem Neurologicznym, Reumatologicznym, Pulmonologicznym, Rehabilitacyjnym), ogólnopolskiego elektronicznego rejestru naukowego.

W kwietniu 2009 r., przy udziale Sekcji Pediatrycznej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, przy poparciu prezesa i Zarządu PTR oraz konsultanta krajowego ds. reumatologii, powołano do życia niezależny ogólnopolski rejestr pt. „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”. Powstanie i prowadzenie rejestru jest możliwe dzięki grantowi naukowemu firmy Pfizer (dawniej Wyeth Sp. z o.o).

Do przygotowania i administrowania rejestrem wybrano firmę Index Copernicus International SA, która w sposób profesjonalny przygotowała program komputerowy pozwalający na wprowadzenie danych pacjentów. Firma Index Copernicus International SA, prowadząc rejestr, zapewnia pełną ochronę danych osobowych i podejmuje się również opracowywania wyników. Pacjenci i/lub ich opiekunowie wyrażają pisemną zgodę na przetwarzanie danych z zachowaniem anonimowości. Właścicielem rejestru jest Polskie Towarzystwo Reumatologiczne. Do wprowadzania pacjentów zostali zaproszeni wszyscy lekarze prowadzący terapię biologiczną u dzieci i młodzieży do 18. roku życia. W czasie konferencji reumatologów dziecięcych w Kazimierzu Dolnym w marcu 2009 r. dokonano otwarcia rejestru i zapoznano uczestników z techniką wprowadzania pacjentów. Każdy lekarz prowadzący terapię biologiczną po zarejestrowaniu się do systemu może wprowadzić swojego pacjenta. Rejestr elektroniczny został uzupełniony o dane retrospektywne zawarte w dokumentacji pacjentów.

Prowadzenie rejestru ma na celu:

- długoterminową ocenę bezpieczeństwa stosowanego leczenia przez prowadzenie dokładnej rejestracji zdarzeń niepożądanych,
- długoterminową ocenę skuteczności leczenia na podstawie aktywności choroby i jakości życia pacjentów,
- dokładne omówienie powodów przerwania leczenia i zmiany terapii,
- ocenę kosztów terapii,
- ewentualną dalszą ocenę sytuacji edukacyjno-zawodowej pacjentów,
- zwrócenie uwagi na występowanie chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie pacjenta oraz współistnienie innych chorób autoimmunizacyjnych u pacjentów z MIZS,
- zwrócenie uwagi na ewentualne zahamowanie wzrostu pacjenta w czasie leczenia konwencjonalnego i poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy w trakcie leczenia ETA nastąpiła poprawa.

Zaletą rejestru jest fakt, że wszyscy lekarze – uczestnicy rejestru – posługują się tym samym narzędziem (tym samym programem komputerowym). Lekarze prowadzący terapię mają możliwość na podstawie rejestru

korzystania z doświadczenia innych ośrodków. Opracowane dane mogą być pomocne w przypadku wątpliwości dotyczących stanu pacjenta, celowości rozpoczęcia terapii, ewentualnego przerwania leczenia czy też jego modyfikacji. Rejestr może stanowić dodatkowe źródło danych na temat występowania działań niepożądanych.

W Polsce warunkiem prowadzenia terapii biologicznej u dziecka chorego na MIZS jest uzyskanie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i zgłoszenie pacjenta do aplikacji komputerowej „Ewidencja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów” [11]. Aplikacja ta różni się od prezentowanego rejestru „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, jej celem jest bowiem informowanie płatnika – Narodowego Funduszu Zdrowia – o aktualnym zapotrzebowaniu na terapie biologiczne, kontrolowanie celowości wprowadzanej terapii i czasu trwania leczenia. Prezentowany rejestr „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” umożliwia szersze zbieranie danych, co stwarza możliwość głębszej naukowej analizy uzyskanych wyników.

Nie chcielibyśmy pozostawać w tyle za innymi krajami europejskimi, w których rejestry są prowadzone od kilku lat i dotyczą terapii różnymi lekami. Ogromną zaletą prezentowanego rejestru jest jednolite, szybkie wprowadzanie i przekazywanie danych. Umożliwia on bieżącą analizę danych, a jego elektroniczna forma stwarza możliwość powszechnego dostępu dla lekarzy prowadzących terapie biologiczne, którzy zadeklarują chęć współpracy.

W kwietniu 2010 r. wg aplikacji „Ewidencja pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów” w Polsce lekami biologicznymi było leczonych 258 dzieci. W rejestrze „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” zgłoszono 218 pacjentów; 210 leczono ETA, a 8 – adalimumabem (ADA). Jest to istotny odsetek wszystkich terapii biologicznych u dzieci chorych na MIZS. Po roku funkcjonowania rejestru zebrane dane można będzie poddać analizie i sformułować pierwsze wnioski.

Celem opracowania jest przedstawienie polskiego rejestru pacjentów z MIZS leczonych biologicznie pt. „Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” oraz ocena skuteczności ETA u chorych z MIZS opornym na leki modyfikujące przebieg choroby na podstawie uzyskanych danych.

Materiał i metody

Do rejestru wprowadzono 210 pacjentów z MIZS, u których nie uzyskano zadowalających wyników leczenia mimo podawania jednego (1%), dwóch (5%), trzech (23%) i więcej niż trzech (71%) LMPCh i wobec tego zastosowano ETA. U osób zakwalifikowanych do badania stwierdzano różne kliniczne podtypy choroby (tab. I).

Spośród analizowanych chorych przed rozpoczęciem podawania ETA 95% otrzymywało metotreksat, 56% sulfasalazynę, 45% cyklosporynę, 21% hydroksychlorochinę, 9% azatioprynę, 72% niesteroidowe leki przeciwzapalne, 95% glikokortykosteroidy doustnie, 19% glikokortykosteroidy dożylnie i 6% immunoglobuliny dożylnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali ETA w zalecanej dawce (0,4 mg/kg m.c. dwa razy w tygodniu lub 0,8 mg/kg m.c. raz w tygodniu, podawany podskórnie) lub ADA – 40 mg we wstrzyknięciach podskórnych co dwa tygodnie. Utrzymywano uprzednio stosowane leczenie LMPCh, modyfikując je w zależności od aktywności choroby. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w programie terapeutycznym [11], popartymi danymi z piśmiennictwa [12], lekarze biorący udział w rejestrze dążyli do prowadzenia terapii skojarzonej, czyli podawania leku anty-TNF w połączeniu z metotreksatem.

Uwzględniając dane retrospektywne, najdłuższy okres obserwacji wynosił 72 miesiące.

Dane pacjenta wprowadzano do rejestru po uzyskaniu pisemnej zgody jego lub jego rodziców na udział w nim. Przy przechowywaniu i opracowywaniu danych zachowano zasadę poufności zgodnie z ustawą z 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Okręgowej Izbie Lekarskiej w Krakowie, nr zgody: 78 KBL/OIL/2008 oraz 16 KBL/OIL/2009.

Struktura rejestru

Rejestr zawiera dane z wywiadu pacjenta dotyczące początku i przebiegu MIZS, uprzedniego leczenia, jego skuteczności i tolerancji, aktywności choroby, występowania chorób autoimmunizacyjnych w rodzinie oraz oceny jakości życia chorego przed rozpoczęciem terapii biologicznej.

Każdorazowo, na podstawie danych zebranych w czasie wizyty kontrolnej, lekarz uzupełnia elektroniczny kwestionariusz składający się z 35 pytań dotyczących rozwoju somatycznego i aktualnego leczenia. Aktywność choroby oceniana jest zgodnie z kryteriami Gianiniego [13]:

- ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza (*Visual Analogue Scale* – VAS, 0–10),
- ocena ogólnego samopoczucia pacjenta dokonana przez pacjenta i jego rodziców (*Visual Analogue Scale* – VAS, 0–10),

Tabela I. Demograficzna i kliniczna charakterystyka pacjentów z MIZS włączonych do rejestru (n = 218)
Table I. Demographic and clinical characteristics of JIA patients in the register (n = 218)

Wiek [lata; średnia (SD)]	13 (4,2); zakres 4,3–21,5
Płeć	żeńską – 67%; męską – 33%
Masa ciała [kg; średnia (SD)]	35 (16); zakres 10–82
Wzrost [cm; średnia (SD)]	135 (22,2); zakres 85–181
Okres trwania MIZS od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia lekiem biologicznym [miesiące; średnia (SD)]	52 (42,9); zakres 2–118
Kliniczne podtypy początku choroby	
• uogólniony	14,2%
• wielostawowy	48,2%
– wielostawowy z RF(-)	41,3%
– wielostawowy z RF(+)	6,9%
• nielicznostawowy	31,6%
– rozszerzający się	17,0%
– przetrwały	14,6%
• łuszczycowe zapalenie stawów	0,9%
• zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych	0,5%
• nieokreślony	4,6%

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, RF (rheumatoid factor) – czynnik reumatoidalny

Tabela II. Lista ośrodków biorących czynny udział w pracach rejestru
Table II. List of study centres participating in the register

Lp.	Ośrodki biorące udział w pracach rejestru
1.	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. św. Ludwika w Krakowie Oddział Dzieci Starszych, ul. Strzelecka 2, 31-503 Kraków
2.	Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie Klinika Reumatologii Wieku Rozwojowego, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa
3.	Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. Antoniego Gębali, Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. W. Chodźki 2, 20-093 Lublin
4.	Szpital Specjalistyczny im. A. Falkiewicza we Wrocławiu, Oddział Pediatriczno-Reumatologiczny, ul. Warszawska 2, 52-114 Wrocław
5.	Wojewódzki Szpital Dziecięcy im. Brudzińskiego w Bydgoszczy, Oddział Pediatrii, Kardiologii i Reumatologii z Pododdziałem Patologii Noworodka, ul. Chodkiewicza 44A, 85-667 Bydgoszcz
6.	Centrum Pediatrii im. Jana Pawła II w Sosnowcu, Oddział Reumatologii, ul. G. Zapolskiej 3, 41-200 Sosnowiec
7.	Szpital Wojewódzki w Koszalinie im. Mikołaja Kopernika, ul. T. Chałubińskiego 7, 75-581 Koszalin
8.	Szpital Kliniczny nr 5 Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Oddział Reumatologiczny, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
9.	SSP ZOZ nad Dzieckiem i Młodzieżą, Oddział Pediatrii, Gastroenterologii i Reumatologii, ul. św. Wojciecha 7, 70-410 Szczecin
10.	Wojewódzki Zespół Reumatologiczny im. dr Jadwigi Titz-Kosko w Sopocie, ul. 23 Marca 93, 81-809 Sopot
11.	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy w Olsztynie, ul. Żołnierska 18a, 10-561 Olsztyn

- c) ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej (*Children Health Assessment Questionnaire* – CHAQ w skali 0–3),
- d) liczba stawów z czynnym zapaleniem,
- e) liczba stawów o upośledzonej ruchomości,
- f) laboratoryjne wskaźniki ostrej fazy: OB, CRP; oraz ocena okresu porannej sztywności.

W celu jednolitej oceny poprawy w zakresie aktywności MIZS wyliczany jest wskaźnik poprawy wg *American College of Rheumatology – ACR Paediatric* 30%, 50%, 70%, 90% oraz 100%, uzyskanej w zakresie co najmniej 3 z 6 wyżej opisanych (a–f) zmiennych, z możliwością pogorszenia o 30% w nie więcej niż jednej zmiennej [13]. Dodatkowo oceniana jest skuteczność leczenia przez lekarza, pacjenta i jego rodziców za pomocą skali VAS oraz podawana liczba dni absencji w szkole, a także liczba dni hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby i leczenia. Bezpieczeństwo leczenia ocenia się przez odnotowywanie zdarzeń niepożądanych i liczbę infekcji pomiędzy wizytami kontrolnymi.

Oceny stanu pacjenta dokonywano przed rozpoczęciem podawania ETA lub ADA, po 1, 3, 6 i 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Charakterystykę demograficzną i kliniczną pacjentów zgłoszonych do rejestru przedstawiono w tabeli I.

Analizie statystycznej można poddać dane 218 pacjentów z MIZS – stosujących ETA (210 osób) lub ADA (8 osób) w skojarzeniu z innymi LMPCh przez co najmniej 6 miesięcy, leczonych w 11 ośrodkach reumatologicznych w Polsce (tab. II).

Podsumowanie

Dzięki prowadzonemu rejestrowi gromadzone są wielokierunkowe dane na temat pacjentów stosujących terapie biologiczne. Zebrane dane umożliwią w przyszłości analizę profilu bezpieczeństwa i skuteczności stosowanych leków, ocenę jakości życia chorych. Analizie będzie można poddać wpływ choroby i terapii na wzrastanie chorych dzieci. Rejestr może stanowić uzupełniające narzędzie w ocenie kosztów i skuteczności stosowanej terapii.

Podziękowania

Autorzy dziękują pacjentom i ich rodzicom za współpracę we wprowadzeniu w życie rejestru. Podziękowania kierują również do wszystkich ośrodków uczestniczących w prowadzeniu rejestru.

Piśmiennictwo

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile idiopathic arthritis. In: *Textbook of pediatric rheumatology*, Cassidy JT, Petty RE (eds.), 5th ed. WB Saunders, Philadelphia 2005; 291-303.
2. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 739-742.
3. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-769.
4. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994.
5. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-1504.
6. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.
7. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525.
8. Prince FH, Twilt M, Ten Cate R, et al. Ann Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Rheum Dis* 2009; 68: 635-641.
9. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-1101.
10. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol* 2009; 36: 1078-1082.
11. Program terapeutyczny „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Załącznik nr 6, Zarządzenie nr 30/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 30.06.2010.
12. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
13. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.